

## ANTI-INFLAMMATORY AGENT

**Publication number:** JP2001328940

**Publication date:** 2001-11-27

**Inventor:** NAKAHARA MICHIO; IKEMOTO TAKESHI

**Applicant:** KANEBO LTD

**Classification:**

- international: *C07H15/203; A61K31/7028; A61K31/7034; A61P17/16; A61P29/00; C07H15/00; A61K31/7028; A61P17/00; A61P29/00;* (IPC1-7): C07H15/203; A61K31/7034; A61P17/16; A61P29/00

- European:

**Application number:** JP20000147333 20000519

**Priority number(s):** JP20000147333 20000519

[Report a data error here](#)

### Abstract of JP2001328940

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a storage-stable anti-inflammatory agent to the inflammatory reaction caused by ultraviolet rays or the like. SOLUTION: This anti-inflammatory agent is prepared by including an eugenol glycoside.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(C) WPI / Thomson

AN - 2002-286045 [33]

AP - JP20000147333 20000519; [Previous Publ JP2001328940 A 00000000]

PR - JP20000147333 20000519

TI - Antiinflammatory agent for use in skin external preparation such as lotion and cream, for preventing inflammation of skin caused by ultraviolet rays, consists of eugenol glycoside, as active component

IW - ANTIINFLAMMATORY AGENT SKIN EXTERNAL PREPARATION LOTION CREAM PREVENT INFLAMMATION CAUSE ULTRAVIOLET RAY CONSIST EUGENOL GLYCOSIDE ACTIVE COMPONENT

IN - IKEMOTO T; NAKAHARA M

PA - (KANE ) KANEBO LTD

- (KAOS ) KAO CORP

PN - JP2001328940 A 20011127 DW200233

JP4025487B2 B2 20071219 DW200802

PD - 2001-11-27

ICAI- A61K31/7028; A61K31/7034; A61P17/16; A61P29/00; C07H15/203

ICCI- A61K31/7028; A61P17/00; A61P29/00; C07H15/00

DC - B05

AB - NOVELTY :

An antiinflammatory agent consists of eugenol glycoside, as active component.

- ACTIVITY :

Antiinflammatory; Endocrine. Dorsal skin of one group (containing 6) of guinea pig (7-week-old) was depilated and 4 cm<sup>2</sup> (2x2 cm) test region was set up. Ultraviolet rays were irradiated on the test region to produce minimum erythema. Redness of skin color was measured, after 3, 6 and 24 hours of ultraviolet rays irradiation. 0.1 mass% of eugenol glycoside in 50% aqueous ethanol base solution was applied to the test portion. The effect of sample coated on ultraviolet rays-rash of guinea pig was evaluated. The result showed that eugenol glycoside prevented generation of inflammation by ultraviolet rays, compared to eugenol.

- MECHANISM OF ACTION :

5-(alpha )-reductase inhibitor. No test details are given for the above mentioned activity in the source material.

- USE :

In skin external preparation such as (milky) lotion, cream, packed, sun screen and bath agents, for treating inflammation on skin caused by ultraviolet rays, for preventing aging, rough skin, skin blackening and skin rashes due to the effect of ultraviolet rays irradiation. Also used as hair restorer.

- ADVANTAGE :

The agent has excellent anti-inflammatory effect against inflammation of skin accompanied by ultraviolet rays. The agent has excellent storage stability. The agent neither causes itching nor produces side effect. Eugenol glycoside showed excellent stability (absence of precipitation of discoloration) when stored at 40[deg]C.

- ORGANIC CHEMISTRY :

Preferred Active Component: The eugenol glycoside is a mixture of eugenyl (alpha )-D-glucoside and/or eugenyl (beta )-D-glucoside.

- PHARMACEUTICALS :

**Preferred Formulation:** 0.1-5 mass% of the anti-inflammatory agent is compounded with skin external agent.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-328940  
(P2001-328940A)

(43)公開日 平成13年11月27日 (2001.11.27)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 K 31/7034  
A 6 1 P 17/16  
29/00  
// C 0 7 H 15/203

識別記号

F I  
A 6 1 K 31/7034  
A 6 1 P 17/16  
29/00  
C 0 7 H 15/203

デマコート<sup>\*</sup>(参考)  
4 C 0 5 7  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願2000-147333(P2000-147333)

(22)出願日 平成12年5月19日(2000.5.19)

(71)出願人 000000952  
カネボウ株式会社  
東京都墨田区墨田五丁目17番4号  
(72)発明者 中原 道夫  
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鎌  
紡株式会社基礎科学研究所内  
(72)発明者 池本 穀  
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鎌  
紡株式会社化粧品研究所内  
Fターム(参考) 4C057 BB02 BB03 JJ23  
4C086 AA01 AA02 EA08 ZB11

(54)【発明の名称】 抗炎症剤

(57)【要約】

【課題】紫外線等により引き起こされる炎症反応に対して、保存安定性に優れた抗炎症剤を提供する。

【解決手段】オイゲノール配糖体からなる抗炎症剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オイゲノール配糖体からなる抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、紫外線等により引き起こされる炎症反応に対して、抗炎症効果及び保存安定性に優れた抗炎症剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚に紫外線が曝露されると、それにより皮膚が種々の影響を受ける。その際皮膚内で発生する活性酸素、過酸化脂質等は、炎症を引き起こし、皮膚組織に大きなダメージを与える。これらの炎症によるダメージは、皮膚の潤いやつや、きめ等を失わせ、更にその影響が真皮に及び、シワ等が形成され光加齢の要因となる。また、皮膚の色調が変化し黒化する原因の一つとして、紫外線により発生する活性酸素や周囲の細胞から放出される種々の因子により、メラノサイトが活性化されチロシナーゼ活性が高まりメラニンが過剰に作られ表皮細胞に受け渡されると考えられている。そして、メラニンはチロシンが酸化されることにより産生され、結果的に皮膚の色調は変化し黒化するとされている。更に皮膚バリア機能が崩壊することにより肌荒れが引き起こされる。その他、DNAの損傷を通して皮膚癌を引き起こす可能性もある。

【0003】この様に色素沈着、肌荒れ、光加齢、癌等を引き起こす原因である紫外線による炎症を抑制することは皮膚科学上重要であるばかりか、美容上でも有用である。

【0004】そして、これまでに紫外線による皮膚の炎症を抑制又は改善する薬剤として、グラブリジン（特開平6-145038号公報）等を提案したが、外用塗布での効果において未だ改善の余地があった。

【0005】一方、フトモモ科チョウジの花蕾又は葉を水蒸気蒸留して得られるオイゲノールは、殺菌作用を有することから炎症抑制剤として古くから歯の充填剤に利用されている。しかしながらこの場合、オイゲノールはセメントに混合されて仮充填剤として用いられており、象牙質を徐々に透過して低濃度となつたオイゲノールが半ば閉鎖的環境の中で歯髄の炎症を抑制する（Markowitz K Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73:6, 729-737, 1992）（皆川 歯科学報89, 889-930, 1989）。

セメントと混合しないオイゲノール単体ではその化学的醜悪性のために逆に初期炎症を起こすことがある点や、高い拡散性、不十分な安定性等のために炎症抑制効果を発現し難いという問題があった。また、紫外線による炎症に対して、投与物質の持つ殺菌作用は炎症の抑制に何ら効果を示さなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】斯かる状況下、本発明は、紫外線等により引き起こされる炎症反応に対して、

保存安定性に優れた抗炎症剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記事情を鑑みて鋭意研究を行った結果、次の薬剤が紫外線等による炎症に対する効果に優れることを確認して本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は、オイゲノール配糖体からなる抗炎症剤によって達成される。本発明で言うオイゲノール配糖体とは、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラムノース、キシロース、グルコサミン、ガラクトサミン等の单糖類、ラクトース等の2糖類等々の糖類とオイゲノールとがグリコシド結合された化合物である。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を詳述する。

【0010】オイゲノールは殺菌作用による抗炎症剤、疼痛抑制剤として歯の充填剤や潰瘍部の治療等に用いられているが、皮膚の炎症に対しては、安定性の悪さや、揮発性のため十分な効果を示さない。

【0011】本発明に用いるオイゲノール配糖体は、公知の物質であり、公知の方法で容易に合成することができる。たとえば、米国特許第3201385号に記載のアルブチンの合成方法に準じて $\alpha$ -体と $\beta$ -体の混合体としてのオイゲノール配糖体が得られる。また、F1 avour and Fragrance Journal (Vol 14, 163-167, 1989)に記載のグルコバニリンの合成方法に準じると $\beta$ -体だけの合成ができる。これらオイゲノール配糖体の中でも、その効果の発現の程度から、好ましくはグルコース配糖体であり、具体的には、オイゲニル $\alpha$ -D-グルコシド及び/又はオイゲニル $\beta$ -D-グルコシドである。この場合、 $\beta$ -体が好ましいが、 $\alpha$ 体が含まれていても効果に特に問題はない。そして、オイゲノール配糖体に関しては、 $5\alpha$ -リダクターゼ活性阻害効果による育毛料（特開平9-040531号公報）が提案されているが、この効果は糖切断後のオイゲノールの効果であり、配糖体としての効果は知られていなかった。更に、「アルコール剤激緩和剤及びアルコール水溶液」（特開平8-283121号公報）及び「口腔用組成物」（特開平10-53512号公報）等が提案されているが、皮膚の炎症抑制効果等への言及はなく、類推も困難である。

【0012】本発明の抗炎症剤は、皮膚外用剤等に適用でき、剤型的には例えばローション類、乳液類、クリーム類、パック類、サンスクリーン類、浴用剤類等とすることができる。尚、本発明の抗炎症剤には、通常製剤化の際に用いられる色素、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料、抗酸化剤等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

【0013】本発明の抗炎症剤を皮膚外用剤に配合する場合では、その配合量は、皮膚外用剤の総量を基準として0.1～5.0質量%が好ましい。0.1質量%未満の配合量では、本発明の目的とする効果が十分でない場合があり、一方、5.0質量%を越えてもその増加分に見合った効果の向上がない場合があり好ましくない。

#### 【0014】

【発明の実施の形態】以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を詳説する。

#### 【0015】実施例1～6及び比較例1～4

本発明の抗炎症剤をアルビノモルモットの皮膚に適用したときの紫外線紅斑すなわち皮膚の炎症に対する効果を次の試験方法により調べた。

#### 【0016】1. 実験動物

試験開始時7週齢のハートレイ系モルモット1群6匹を用いた。背部皮膚を除毛し、4 cm<sup>2</sup> (2×2 cm) の試験部位を設定して用いた。

#### 【0017】2. 紫外線紅斑の測定

##### 2-1. 紫外線照射及び測定の装置及び条件

照射後時間 (hr)	3	6	24
<hr/>			
実施例1 (オイゲノールグルコシド0.1%)			
3.26	4.31	3.44	
実施例2 (オイゲノールグルコシド0.5%)			
3.02	4.11	3.17	
実施例3 (オイゲノールグルコシド1.0%)			
2.73	3.95	3.12	
実施例4 (オイゲノールマルトシド5.0%)			
2.66	3.93	3.08	
実施例5 (オイゲノールマルトシド0.1%)			
3.35	4.42	3.43	
実施例6 (オイゲノールマルトシド0.5%)			
3.21	4.23	3.21	
実施例7 (オイゲノールマルトシド1.0%)			
3.09	4.04	3.23	
実施例8 (オイゲノールマルトシド5.0%)			
2.98	4.02	3.11	
比較例1 (基剤)			
3.80	4.99	3.90	
比較例2 (オイゲノール0.1%)			
3.54	4.64	3.52	
比較例3 (オイゲノール0.5%)			
3.86	5.01	4.17	
比較例4 (オイゲノール1.0%)			
3.39	4.62	3.85	
比較例5 (オイゲノール5.0%)			
3.72	4.83	3.92	

【0021】本試験系では△a\*値が小さいほど紅斑を抑制したこと示す。本試験の結果から実施例1～8で

紫外線の照射は、UVB領域紫外線を、最小紅斑量の約2倍量照射した。皮膚色は、色彩色差計CR-300(ミノルタ社製)を用いて次の通りに測定した。紫外線照射前、照射3、6及び24時間後に、試験部位内の10ヶ所について皮膚の赤みを表すa\*値を測定し、その平均値を個体の値として、照射前の値との差(△a\*値)を算出し、評価した。

#### 【0018】2-2. 試料と実験方法

50%エタノール水溶液(基剤)に、オイゲノールグルコシド又はオイゲノールマルトシド0.1、0.5及び1.0質量%(以下、単に%と記す)配合した試料を調製した。まず、これらの試料0.1mLを予めモルモットの背部試験部位皮膚に1日1回、2日間連続の塗布を行った(事前塗布)。その後、事前塗布の最終塗布翌日に紫外線照射を行い、試料塗布を行った。

【0019】各試料の塗布によるモルモットの紫外線紅斑への効果を下記に示す。

#### 【0020】

	△a*値		
	3	6	24
実施例1 (オイゲノールグルコシド0.1%)	3.26	4.31	3.44
実施例2 (オイゲノールグルコシド0.5%)	3.02	4.11	3.17
実施例3 (オイゲノールグルコシド1.0%)	2.73	3.95	3.12
実施例4 (オイゲノールマルトシド5.0%)	2.66	3.93	3.08
実施例5 (オイゲノールマルトシド0.1%)	3.35	4.42	3.43
実施例6 (オイゲノールマルトシド0.5%)	3.21	4.23	3.21
実施例7 (オイゲノールマルトシド1.0%)	3.09	4.04	3.23
実施例8 (オイゲノールマルトシド5.0%)	2.98	4.02	3.11
比較例1 (基剤)	3.80	4.99	3.90
比較例2 (オイゲノール0.1%)	3.54	4.64	3.52
比較例3 (オイゲノール0.5%)	3.86	5.01	4.17
比較例4 (オイゲノール1.0%)	3.39	4.62	3.85
比較例5 (オイゲノール5.0%)	3.72	4.83	3.92

は、比較例1と比較して紫外線による炎症である紅斑を明らかに抑制し、また、比較例2～6のオイゲノール塗

布と比較しても、その抑制効果は上回っていた。したがって、皮膚外用塗布によって、オイゲノールでは抑制できなかった紫外線による炎症を、オイゲノール配糖体では抑制できることが分かった。

【0022】本発明について保存安定性試験を行った。

成 分 (%)
・エタノール
・モノラウリン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(20E.O.)
・パラオキシ安息香酸メチル
・オイゲノールグルコシド
・オイゲノールマルトシド
・精製水

【0024】本発明で上記の試験試料A又はBをヒトの皮膚に適用したときの紫外線紅斑すなわち皮膚の炎症に対する効果を同様の試験方法により調べた結果、モルモットと同様にオイゲノールでは抑制できなかった紫外線による炎症を、オイゲノール配糖体であるオイゲノールグルコシド又はオイゲノールマルトシドでは抑制できることが分かった。また、試験中において、かゆみや乾燥

下記に示す試験試料A及びBを40°Cの恒温槽に入れ、1ヶ月後にその沈殿物の有無及び変色の有無について観察を行った。その結果、試料A及びBのいずれにも沈殿物及び変色は認められなかった。

【0023】

試験試料A	試験試料B
5. 0	5. 0
0. 3	0. 3
0. 1	0. 1
1. 0	0
0	1. 0
93. 6	93. 6

といった副作用は全く認められなかった。

【0025】

【発明の効果】以上記載のごとく、本発明は、皮膚における炎症を抑制する効果に優れ、紫外線による皮膚紅斑をはじめとして、それにより発生する皮膚黒化、肌荒れ、光加齢等の予防に有効な抗炎症剤を提供することができる。